

⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

# ⑯ Offenlegungsschrift

## ⑯ DE 3500187 A1

⑯ Aktenzeichen: P 35 00 187.9

⑯ Anmeldetag: 4. 1. 85

⑯ Offenlegungstag: 18. 7. 85

⑯ Int. Cl. 4:

### A61K 31/70

A 61 K 31/045

A 61 K 31/19

A 61 K 33/06

A 23 K 1/16

DE 3500187 A1

⑯ Unionspriorität: ⑯ ⑯ ⑯

06.01.84 HU 40/84

⑯ Anmelder:

Egyt Gyógyszervegyészeti Gyár, Budapest, HU

⑯ Vertreter:

Beszédes, S., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 8060  
Dachau

⑯ Erfinder:

Magyar, Károly, Dr.; Simon, Ferenc, Dr.; Bezzegh,  
Dénés; Kelemen, József, Dr.; Zalai, Gábor; Mislei,  
Attila, Dr.; Sárközi, Péter, Dr., Budapest, HU

Rechercheantrag gem. § 43 Abs. 1 Satz 1 PatG ist gestellt

⑯ Stabile pharmazeutische Präparate zur Behandlung von Ketonämie und Verfahren zur Herstellung derselben

Gegenstand der Erfindung sind stabile pharmazeutische Präparate zur Behandlung von Ketonämie mit einem Gehalt an 50 bis 80 Gew.-% Calciumpropionat, 1 bis 15 Gew.-% Dextrose, 2 bis 20 Gew.-% Propylenglykol und 0,1 bis 5 Gew.-%, insbesondere 0,1 bis 3 Gew.-%, von 1 oder mehr Zusatzstoff(en), welche das Propylenglykol auf 1 oder mehr feste(n) Träger, bestehend aus Magnesiumoxyd, Magnesiumcarbonat, Magnesiumperoxyd und/oder Siliciumdioxyd, aufgebracht enthalten, wobei die Menge des Propylenglykoles 25 bis 75 Gew.-%, bezogen auf die Summe der Mengen des Propylenglykoles und des beziehungsweise der Träger(s), beträgt.

Die erfindungsgemäßen Präparate sind sehr lange stabil und können durch Vermischen der Bestandteile wirtschaftlich hergestellt werden.

DE 3500187 A1

- 2 -

Patentansprüche

- 1.) Stabile pharmazeutische Präparate zur Behandlung von Ketonämie mit einem Gehalt an 50 bis 80 Gew.-% Calciumpropionat, 1 bis 15 Gew.-% Dextrose, 2 bis 20 Gew.-% Propylenglykol und 0,1 bis 5 Gew.-% von 1 oder mehr Zusatzstoff(en), dadurch gekennzeichnet, daß sie das Propylenglykol auf 1 oder mehr feste[n] Träger, bestehend aus Magnesiumoxyd, Magnesiumcarbonat, Magnesiumperoxyd und/oder Siliciumdioxyd, aus welchem beziehungsweise welchen außer aus dem Calciumpropionat, der Dextrose, dem Propylenglykol und dem beziehungsweise den Zusatzstoff(en) sie bestehen, aufgebracht enthalten, wobei die Menge des Propylenglykoles 25 bis 75 Gew.-%, bezogen auf die Summe der Mengen des Propylenglykoles und des beziehungsweise der Träger[s], beträgt.
- 2.) Präparate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als feste Träger ein Gemisch von Magnesiumcarbonat und Siliciumdioxyd oder von Magnesiumoxyd und Siliciumdioxyd enthalten.
- 3.) Verfahren zur Herstellung der Präparate nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man das Calciumpropionat, die Dextrose, das auf den beziehungsweise die festen Träger aufgebrachte Propylenglykol und den beziehungsweise die Zusatzstoff(e) miteinander vermischt.

## Beschreibung

BAD ORIGINAL

DA-01-85  
DR. STEPHAN G. BESZÉDES

PATENTANWALT

VNR: 101265

ZUGELASSENER VERTRETER  
AUCH BEIM EUROPÄISCHEN PATENTAMT

PROFESSIONAL REPRESENTATIVE ALSO  
BEFORE THE EUROPEAN PATENT OFFICE

8060 DACHAU BEI MÜNCHEN  
POSTFACH 1168

MÜNCHENER STRASSE 80A

3500187

Bundesrepublik Deutschland

TELEPHON: DACHAU 08131/4371  
TELEX: 527537 bepat d

Postscheckkonto München (BLZ 700 100 80)

Konto Nr. 1 358 71-801

Bankkonto Nr. 908 370 bei der Sparkasse Dachau

(BLZ 700 515 40)

(VIA Bayerische Landesbank  
Girozentrale, München)

P 2 108

Patentansprüche und Beschreibung

zur Patentanmeldung

EGYT GYÓGYSZERVEGYÉSZETI GYÁR

Budapest, Ungarn

betreffend

Stabile pharmazeutische Präparate zur Be-  
handlung von Ketonämie und Verfahren zur  
Herstellung derselben

Beschreibung

Die Erfindung betrifft stabile pharmazeutische Präparate zur Behandlung von Ketonämie (Ketose) und ein Verfahren zur Herstellung derselben.

In der Viehhaltung tritt die Erkrankung der Kühle an Ketonämie infolge der Erhöhung der Milcherzeugung immer öfter auf. Das Krankheitsbild der Ketonämie kann durch eine Leberdegeneration und das Auftreten einer Fettleber charakterisiert werden. Die Ursache dieser Krankheit besteht in erster Linie darin, daß die Kühle etwa 2 Monate lang vor dem Wurf mit Futtermitteln, die zu viel Eiweiße und zu wenig Kohlenhydrate enthalten, gefüttert werden. Infolgedessen wird der Stoffwechsel während des Wurfs gestört. Es bildet sich eine Laktationsketonämie und die Milcherzeugung wird niedrig. Besonders die viel Milch gebenden Holstein-Fries-Rassen und deren gemischte Nachkömmlinge neigen zu dieser Stoffwechselstörung.

Wenn die Ketonämie einen leichten Verlauf hat, tritt eine Betäubung oder ein Lähmungszustand auf. In den schweren Fällen der Ketonämie werden die Fettvorräte des Tieres frei; Lipide erscheinen im Blut und lagern sich in der Leber ab. Dieser Vorgang führt zur irreversiblen Degeneration der Leber, zur sogenannten Fettleber, und bewirkt meistens das Verenden des Tieres.

Die durch die Ketonämie hervorgerufenen Schäden sind in der Viehhaltung sehr hoch, weil die sehr viel Milch gebenden Kühle umkommen. Außer den unmittelbaren materiellen Schäden und der ausgebliebenen Milcherzeugung bedeutet dies auch einen genetischen Schaden, weil eben die viel

Milch gebenden Kühe diese Eigenschaft nicht vererben können.

Zur Vermeidung der Ketonämie werden den Tieren die Glucosebildung erhöhende Stoffe, zum Beispiel Propylenglykol, oder unmittelbar Zucker verabreicht. Ein gut bewährtes pharmazeutisches Präparat enthält Calciumpropionat, Dextrose, Propylenglykol und verschiedene Zusätze. Durch die regelmäßige Verabreichung dieses bekannten Präparates kann die Ausbildung der Ketonämie wirksam gehemmt werden.

Nach dem bekannten Verfahren wird dieses Präparat in der Weise hergestellt, daß zuerst die festen Bestandteile, das heißt alle oben genannten mit Ausnahme des Propylenglykoles, vermischt werden und das flüssige Propylenglykol dem Gemisch unmittelbar vor der Anwendung, zweckmäßig durch Sprühen, zugesetzt wird. Das fertige Präparat muß nach kurzer Zeit verwendet werden, weil es sich an der Luft infolge der hygroskopischen Eigenschaften des Propylenglykoles sehr leicht verflüssigen kann. Daher ist es unmöglich, das bekannte pharmazeutische Präparat als Pulvergemisch in pharmazeutischen Fabriken in zur Anwendung geeigneten Formen, die bis zum Ende der Verfallzeit wie andere Arzneimittel verwendet werden können, zu erzeugen. So muß das Propylenglykol in das Präparat an Ort und Stelle eingeführt werden. Dies ist aber meistens nicht durchführbar, weil die Viehhaltungswirtschaften im allgemeinen auf die Herstellung von pharmazeutischen Präparaten nicht vorbereitet sind. Infolgedessen wird diese wirksame Prophylaxe der Ketonämie zur Zeit kaum angewandt.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, unter Beibehaltung der Nachteile des Standes der Technik stabile pharmazeutische Präparate herzustellen, die die Ketonämie verhindern.

pharmazeutische Präparate zur Behandlung von Ketonämie mit einem Gehalt an 50 bis 80 Gew.-% Calciumpropionat, 1 bis 15 Gew.-% Dextrose, 2 bis 20 Gew.-% Propylenglykol und 0,1 bis 5 Gew.-%, insbesondere 0,1 bis 3 Gew.-%, von 1 oder mehr Zusatzstoff(en), welche sehr gut (mehrjährig) lagerfähig sind und sich nicht verflüssigen, durchgängig fest sind, einen hohen Propylenglykolgehalt aufweisen und nicht unmittelbar vor ihrer Verwendung hergestellt werden müssen, sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung, bei welchem alle Bestandteile in einem einzigen Schritt vermischt werden können, zu schaffen.

Das Obige wurde überraschenderweise durch die Erfindung erreicht.

Gegenstand der Erfindung sind stabile pharmazeutische Präparate zur Behandlung von Ketonämie mit einem Gehalt an 50 bis 80 Gew.-% Calciumpropionat, 1 bis 15 Gew.-% Dextrose, 2 bis 20 Gew.-% Propylenglykol und 0,1 bis 5 Gew.-%, insbesondere 0,1 bis 3 Gew.-%, von 1 oder mehr Zusatzstoff(en), welche dadurch gekennzeichnet sind, daß sie das Propylenglykol auf 1 oder mehr feste[n] Träger, bestehend aus Magnesiumoxyd, Magnesiumcarbonat, Magnesiumperoxyd und/oder Siliciumdioxyd, aus welchem beziehungsweise welchen außer aus dem Calciumpropionat, der Dextrose, dem Propylenglykol und dem beziehungsweise den Zusatzstoffen(en) sie bestehen, aufgebracht enthalten, wobei die Menge des Propylenglykoles 25 bis 75 Gew.-%, bezogen auf die Summe der Mengen des Propylenglykoles und des beziehungsweise der Träger[s], beträgt. Damit ist die Menge des beziehungsweise der Träger[s], bezogen auf die Summe der Mengen des Propylenglykoles und des beziehungsweise der Träger[s], 75 bis 25 Gew.-%.

Die obigen Mengen von 2 bis 20 Gew.-% Propylenglykol sind so zu verstehen, daß es sich bei ihnen sowohl die er-

findungsgemäßen Präparate als auch die bekannten Präparate betreffend um das Propylenglykol selbst ohne Träger, auf welche[n] aufgebracht das Propylenglykol bisher nicht verwendet wurde, handelt.

Vorzugsweise ist die Menge des Propylenglykoles, bezogen auf die Summe der Mengen des Propylenglykoles und des beziehungsweise der Träger[s], 40 bis 55 Gew.-% und damit die Menge des beziehungsweise der Träger[s] 60 bis 45 Gew.-%, bezogen auf die Summe der Mengen des Propylenglykoles und des beziehungsweise der Träger[s].

Nach einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthalten die erfindungsgemäßen Präparate als festen Träger Magnesiumcarbonat.

Nach einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthalten die erfindungsgemäßen Präparate als feste Träger ein Gemisch von Magnesiumcarbonat und Siliciumdioxyd oder von Magnesiumoxyd und Siliciumdioxyd, besonders bevorzugt jeweils in einem Gewichtsverhältnis von 3 : 1 bis 5 : 1, ganz besonders 4 : 1.

Für das auf den beziehungsweise die festen Träger aufgebrachte Propylenglykol gelten auch die sonstigen in der der ungarischen Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen No. 39/84 entsprechenden gleichzeitig eingereichten deutschen Patentanmeldung derselben Anmelderin angegebenen bevorzugten beziehungsweise vorteilhaften Merkmale beziehungsweise Maßnahmen.

Mit dem an den beziehungsweise die Träger gebundenen Propylenglykol können die übrigen Bestandteile der erfindungsgemäßen Präparate gleichzeitig homogenisiert werden,

das heißt, daß alle Bestandteile der erfindungsgemäßen Präparate in einem einzigen Schritt vermischt werden können. Selbstverständlich kann auch in der Weise vorgenommen werden, daß ein jeder Bestandteil in beliebiger Reihenfolge in den bereits eingeschalteten Mischer eingebracht wird.

Das auf den beziehungsweise die festen Träger aufgebrachte Propylenglykol kann wie folgt hergestellt worden sein. 25 bis 75 Gew.-% Propylenglykol werden mit 75 bis 25 Gew.-% Magnesiumoxyd und/oder Magnesiumperoxyd und/oder Magnesiumcarbonat und/oder Siliciumdioxyd homogenisiert. Die Zugabe des Propylenglykoles erfolgt vorzugsweise durch Aufsprühen. Im allgemeinen ist die Größe von 80 Gew.-% der Teilchen des beziehungsweise der festen Träger[s] unter 10  $\mu\text{m}$ . Vorteilhaft haben seine beziehungsweise ihre Teilchen eine Durchschnittsgröße von 1 bis 5  $\mu\text{m}$ . Das erhaltene Gemisch mit hohem Propylenglykolgehalt kann bei seinem Vermischen mit den anderen Bestandteilen der erfindungsgemäßen Futtermittelkonzentrate als ein fester Stoff behandelt werden und auch dann verflüssigt es sich nicht, wenn es in Luft mit einer relativen Feuchte von 75% längere Zeit, zum Beispiel 30 Tage lang, steht.

Der beziehungsweise die Zusatzstoff(e) in den erfindungsgemäßen Präparaten kann beziehungsweise können in erster Linie aus 1 oder mehr [verschiedenen] Vitamin(en), zum Beispiel Vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> und/oder B<sub>12</sub>, Mineral-salz(en), zum Beispiel Kupfer-, Zink-, Mangan- und/oder Kobaltsalz(en) und/oder Aminosäure(n), zum Beispiel Methionin, bestehen, als solche[r] kann beziehungsweise können aber auch [ein] andere[r] biologisch aktive[r] Stoff(e), zum Beispiel Nicotinsäureamid und/oder N,N-Di-(methyl)-N'-(benzyl)-N'-(pyrid-2-yl)-äthylendiaminhydrochlorid {Tripeptenaminhydrochlorid} [mit] vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Präparate sind unter den bei den pharmazeutischen Präparaten üblichen Lagerbedingungen mindestens ein ganzes Jahr stabil, so daß sie keiner besonderen Behandlung bedürfen. Sie können in Mischern mit großem Fassungsvermögen wirtschaftlich hergestellt werden.

Durch regelmäßige Verabreichung der erfindungsgemäßen Präparate kann die Bildung der Ketonämie bei Kühen verhindert werden. Beispielsweise können die erfindungsgemäßen Präparate nach ihrem Suspendieren in einer Flüssigkeit, vorteilhaft Wasser, den Kühen verabreicht werden. Sie können aber auch den Futtermitteln zugesetzt und so verabreicht werden. Zweckmäßig wird mit der Behandlung der trächtigen Kühe 2 bis 3 Wochen vor dem Wurf begonnen und sie 2 Wochen nach dem Wurf beendet.

Es erwies sich als vorteilhaft, eine solche Menge des durch das Vermischen der Bestandteile als Pulvergemisch erhaltenen jeweiligen erfindungsgemäßen Präparates in geeignete Verpackungsmittel, zum Beispiel Kunststoffsäcke oder Kunststoffgefäß, zu füllen, daß die erhaltene Verpackung 1 Dosiseinheit des jeweiligen erfindungsgemäßen Präparates enthält. So kann beziehungsweise können bei jeder Behandlung 1 oder mehrere Dosiseinheit(en) des betreffenden erfindungsgemäßen Präparates verwendet werden.

Die Erfindung wird an Hand der folgenden Beispiele näher erläutert.

#### Beispiel 1

Es wurden in einen Wirbelstrommischer vom Typ Lödige die folgenden Bestandteile in der folgenden Reihenfolge eingebracht.

04.01.65

3500187

- 9 -

DL-Methionin	7	kg
Calciumpropionat	150	kg
Gemisch von 50 Gew.-% Propylenglykol und 50 Gew.-%	50	kg
Magnesiumcarbonat		
N,N-Di-(methyl)-N'-(benzyl)- -N'-(pyrid-2-yl)-äthylendiamin- hydrochlorid	0,5	kg
{Tripelenaminhydrochlorid}		
Vitamin B <sub>1</sub>	8 x 10 <sup>-2</sup>	kg
Vitamin B <sub>2</sub>	0,13	kg
Vitamin B <sub>6</sub>	0,13	kg
Nicotinsäureamid	0,8	kg
Kupfersulfatpentahydrat	0,2	kg
Zinksulfatpentahydrat	0,5	kg
Mangansulfat	0,25	kg
Kobaltsulfatheptahydrat	0,01	kg
Dextrose	zum Ergänzen zu 225	kg

Die Bestandteile wurden homogenisiert und das erhaltene Gemisch wurde in Polyäthylensäcke gefüllt. Jeder Sack enthielt 225 g des Gemisches der obigen Zusammensetzung, welches zur 1-maligen Behandlung einer Kuh genügte. Die Kühe wurden täglich 2-mal mit diesem Präparat behandelt.

#### Beispiel 2

Es wurde in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise vorgegangen, jedoch mit dem Unterschied, daß statt des Gemisches von 50 Gew.-% Propylenglykol und 50 Gew.-%

Magnesiumcarbonat ein Gemisch von 60 Gew.-% Propylenglykol und 40 Gew.-% Magnesiumperoxyd verwendet wurde.

### Beispiel 3

Es wurde in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise vorgegangen, jedoch mit dem Unterschied, daß statt des Gemisches von 50 Gew.-% Propylenglykol und 50 Gew.-% Magnesiumcarbonat ein Gemisch von 52 Gew.-% Propylenglykol und 48 Gew.-% Magnesiumperoxyd verwendet wurde.

### Beispiel 4

Es wurde in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise vorgegangen, jedoch mit dem Unterschied, daß statt des Gemisches von 50 Gew.-% Propylenglykol und 50 Gew.-% Magnesiumcarbonat ein Gemisch von 25 Gew.-% Propylenglykol, 60 Gew.-% Magnesiumcarbonat und 15 Gew.-% Siliciumdioxyd verwendet wurde.

Herstellung der als Ausgangsmaterialien verwendeten Pulvergemische aus Propylenglykol und festem beziehungsweise festen Träger(n) durch Aufbringen von Propylenglykol auf den beziehungsweise die Träger

Es wurden 40 Gew.-Teile Magnesiumcarbonat (Durchschnittsteilchengröße: 1 bis 2  $\mu\text{m}$ ; 80 Gew.-% der Teilchen mit einer Größe von 0,5 bis 5  $\mu\text{m}$ ) in einen mit Spritzdüsen versehenen Wirbelstrommischer vom Typ Lödige eingebracht und unter Rühren mit 50 Gew.-Teilen Propylenglykol in gleichmäßigen Tempo besprüht. Nach dem Ende des

Besprühens wurde das Gemisch noch 60 Minuten lang gerührt, dann wurden 10 Gew.-Teile feinverteiltes Siliciumdioxyd zugesetzt und es wurde noch 10 Minuten homogenisiert. Das erhaltene Gemisch enthielt 50 Gew.-% Propylenglykol, 40 Gew.-% Magnesiumcarbonat und 10 Gew.-% Siliciumdioxyd.

In gleicher Weise wurden die folgenden Pulvergemische hergestellt:

60 Gew.-% Propylenglykol + 40 Gew.-% Magnesiumoxyd  
70 Gew.-% Propylenglykol + 30 Gew.-% Magnesiumcarbonat  
52 Gew.-% Propylenglykol + 48 Gew.-% Magnesiumperoxyd  
75 Gew.-% Propylenglykol + 25 Gew.-% Siliciumdioxyd  
50 Gew.-% Propylenglykol + 50 Gew.-% Magnesiumcarbonat  
25 Gew.-% Propylenglykol + 60 Gew.-% Magnesiumcarbonat  
+ 15 Gew.-% Siliciumdioxyd.

Zusammenfassung

BAD ORIGINAL